

## Korelasi antara insulin-like growth factor - 1, anemia defisiensi besi, dan biometri janin pada kehamilan trimester III

I. SUNARNO\*  
H. WIJAYANEGARA\*\*  
J.C. MOSE\*\*  
I.M.S. MURAH MANOE\*

\*Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/  
RS Dr. Wahidin Sudirohusodo  
Makassar

\*\*Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
RS Dr. Hasan Sadikin  
Bandung

**Tujuan:** Untuk menganalisis korelasi antara kadar IGF-1 serum ibu, anemia defisiensi besi, dan biometri janin pada kehamilan trimester ketiga.

**Tempat:** Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSIA Siti Fatimah di Makassar.

**Rancangan/rumusan data:** Penelitian potong lintang.

**Bahan dan cara kerja:** Dilakukan pemeriksaan kadar Hb, ferritin, dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) dari serum 70 perempuan hamil (34 penderita anemia defisiensi besi dan 36 normal). Kemudian dilakukan pemeriksaan biometri janin dengan ultrasonografi.

**Hasil:** Ditemukan korelasi bermakna antara kadar IGF-1 serum ibu dengan ukuran AC dan FL janin ( $p = 0,0010$  dan  $p = 0,013$ , berturut-turut). Juga ditemukan hubungan linier positif antara kadar IGF-1 serum ibu dengan ukuran AC ( $r = 0,350$ ;  $p = 0,001$ ) dan ukuran FL janin ( $r = 0,320$ ;  $p = 0,003$ ). Anemia defisiensi besi ibu hamil trimester III berhubungan dengan janin yang mempunyai AC kecil berdasar usia kehamilan ( $p = 0,0450$ ).

**Kesimpulan:** Pada kehamilan trimester III: kadar IGF-1 serum ibu tidak berbeda bermakna antara ibu dengan anemia defisiensi besi dan normal tetapi terdapat korelasi positif antara kadar IGF-1 serum ibu dengan ukuran AC dan FL janin dan antara anemia defisiensi besi ibu dengan ukuran AC janin.

[Maj Obstet Ginekolog Indones 2009; 33-3:160-6]

**Kata kunci:** kadar IGF-1, anemia defisiensi besi, biometri janin

**Objective:** To analyze correlation between maternal serum IGF-1, iron deficiency anemia and, fetal biometry in 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy.

**Setting:** Obstetrics and Gynecology clinic Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and Siti Fatimah Mother and Child Hospital in Makassar.

**Design/data identification:** Cross sectional study.

**Material and methods:** Level of Hb, ferritin, and IGF-1 serum, was taken for laboratory analysis from 70 pregnant women (34 with iron deficiency anemia and 36 normal). Fetal biometry were performed using ultrasonography.

**Results:** There was a significant correlation between maternal serum IGF-1 and fetal AC and FL measurement ( $p = 0,0010$  and  $p = 0,013$ , respectively). There is a positive correlation between maternal serum IGF-1 and fetal AC ( $r = 0,350$  and  $p = 0,001$ ) and FL measurement ( $r = 0,320$  and  $p = 0,003$ ). Iron deficiency anemia maternal in third trimester of pregnancy had a positive correlation with fetal AC measurement ( $p = 0,0450$ ).

**Conclusion:** In 3<sup>rd</sup> trimester of pregnancy: maternal serum IGF-1 was not different between iron-deficiency anemia and normal but there was a positive correlation between maternal serum IGF-1 level with fetal AC and FL measurement and between iron deficiency anemia mothers and with fetal AC measurement.

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-3:160-6]

**Keywords:** IGF-1, iron deficiency anemia, fetal biometry

### PENDAHULUAN

Pertumbuhan janin melibatkan unit ibu - plasenta - janin. Pertumbuhan janin normal merupakan hasil interaksi kompleks dari fungsi ketiga komponen tersebut. Faktor ibu merupakan faktor yang paling sering berhubungan dengan pertumbuhan janin; dalam hal ini, status gizi ibu merupakan hal yang paling menarik bagi klinisi. Pertumbuhan intrauterin pada manusia membentuk pola linear antara usia kehamilan 28 sampai 38 minggu. Setelah usia ke-

hamilan > 38 minggu, terjadi penurunan kecepatan pertumbuhan yang disebabkan oleh insufisiensi uteroplasenta fisiologik.

Perlambatan pertumbuhan terjadi akibat penurunan normal asupan nutrisi melalui plasenta pada kehamilan lanjut.<sup>1,2</sup> Karakteristik pertumbuhan janin normal adalah adanya proses berkelanjutan yang dimulai dari multiplikasi dan diferensiasi sel-sel tubuh menjadi berbagai sistem organ (fase organogenesis) yang terjadi pada trimester pertama, hiperplasia seluler berlanjut hingga trimester kedua,

kemudian diikuti dengan hiperplasia disertai hipertrofi dan akhirnya terjadi hipertrofi organel dan sitoplasma sel yang terjadi pada akhir trimester kedua dan trimester ketiga sehingga terjadi peningkatan berat dan ukuran tubuh serta maturasi berbagai sistem organ. Jika hiperplasia dan hipertrofi yang terjadi pada trimester kedua dan trimester ketiga terjadi tidak optimal, dapat mengakibatkan defisiensi pertumbuhan dalam berat, ukuran, dan maturasi metabolisme janin; keadaan ini disebut sebagai pertumbuhan janin terhambat (PJT). PJT merupakan keadaan yang memerlukan perhatian karena menyebabkan peningkatan - hingga beberapa kali - morbiditas dan mortalitas neonatal serta peningkatan risiko komplikasi berat di kemudian hari. Peningkatan morbiditas dan mortalitas neonatal disebabkan oleh asfiksia neonatus, *respiratory distress syndrome* (RDS), aspirasi mekonium, sepsis neonatal, hipoglikemia dan hipotermia, kematian prematur, dan bayi lahir mati. Sedangkan peningkatan risiko komplikasi berat di kemudian hari akibat PJT termasuk: dislipidemia, diabetes mellitus (DM) tipe 2, aterosklerosis, hipertensi, dan penyakit jantung koroner. Pertumbuhan janin pada manusia dapat dipantau dengan menggunakan teknik non-invasif atau invasif; salah satu teknik pemantauan non-invasif adalah pemeriksaan biometri janin dengan ultrasonografi (USG). Sejak USG dikenal dalam bidang obstetri, biometri janin telah menjadi bagian tetap dari diagnosis prenatal. Pengukuran akurat dan pencatatan parameter biometri pada kehamilan trimester dua dan tiga merupakan dasar penting evaluasi pertumbuhan janin. Selain mengkonfirmasi perkembangan janin normal, pengukuran USG dapat dibandingkan dengan kurva standar yang telah ada untuk mendeteksi kelainan dini pertumbuhan janin.<sup>3-5</sup>

Anemia merupakan suatu keadaan dengan konsentrasi hemoglobin (Hb) di bawah nilai normal berdasarkan usia atau jenis kelamin.<sup>6,7</sup> Frekuensi ibu hamil dengan anemia di Indonesia relatif tinggi, yaitu 63,5%, sedangkan di Amerika hanya 6%. Defisiensi gizi dan kurangnya perhatian terhadap ibu hamil merupakan predisposisi anemia ibu hamil di Indonesia. Menurut *World Health Organization* (WHO), 40% kematian ibu di negara berkembang berkaitan dengan anemia dalam kehamilan. Kebanyakan anemia dalam kehamilan disebabkan oleh defisiensi besi dan perdarahan akut bahkan tidak jarang keduanya saling berinteraksi.<sup>8,9</sup> Perempuan hamil pada khususnya, rentan terhadap anemia karena meningkatnya kebutuhan besi selama kehamilan.<sup>7,10</sup> Pada kehamilan tunggal, kebutuhan besi ibu selama kehamilan ialah 800 mg, di antaranya 300 mg untuk janin dan plasenta dan 500 mg untuk

pertambahan eritrosit ibu. Sekitar 200 mg dibuang melalui usus, urin, dan kulit. Jumlah kebutuhan (1000 mg) dianggap melebihi cadangan besi pada sebagian besar perempuan sehingga menyebabkan anemia defisiensi besi. Terjadi peningkatan kebutuhan besi sejalan dengan bertambahnya usia kehamilan tetapi kebutuhan janin tertinggi adalah pada trimester ketiga kehamilan. Di daerah khatulistiwa, besi lebih banyak keluar melalui air peluh dan melalui kulit.<sup>11</sup> Sebagian besar kasus datang pada trimester ketiga, yaitu pada saat kebutuhan besi mencapai puncaknya; kebutuhan besi pada perempuan tidak hamil: 1-2 mg/hari, trimester pertama: 2,5 mg/hari, trimester ketiga: 6,6 mg/hari.<sup>8-10,12-14</sup> Anemia defisiensi besi merupakan masalah nutrisi paling sering di dunia.<sup>6,12</sup> Pada hari kesehatan sedunia, tanggal 7 April 2003, WHO mempublikasikan data statistik yang menunjukkan penyakit utama di negara kaya dan miskin. Pada kedua kategori negara tersebut, anemia defisiensi besi merupakan satu dari 10 faktor risiko kesehatan utama; walaupun defisiensi besi hanya merupakan 0,7% dari hilangnya masa hidup sehat di negara industri.<sup>6</sup> Belum ada kepastian tentang hubungan antara anemia dan hasil luaran kehamilan yang buruk; beberapa penelitian menunjukkan bahwa anemia secara bermakna meningkatkan risiko hasil luaran yang buruk, tetapi penelitian lain tidak menunjukkan hal tersebut.<sup>8,10</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kejadian anemia defisiensi besi berhubungan dengan peningkatan risiko kelahiran preterm dan bayi berat lahir rendah tetapi penelitian lain menyimpulkan bahwa tidak terdapat cukup bukti yang menunjukkan bahwa defisiensi besi memegang peran utama terhadap hasil luaran kehamilan yang buruk<sup>15</sup>; penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan cadangan besi maternal juga memiliki pengaruh negatif terhadap berat badan lahir.<sup>16</sup> Secara khusus, bukti tentang manfaat suplementasi besi selama kehamilan terhadap fungsional hasil luaran kehamilan masih belum dapat disimpulkan. Lebih jauh lagi, timbul kemungkinan dampak buruk pemberian besi tambahan selama kehamilan, seperti kerusakan oksidatif.

Sedikit yang diketahui tentang mekanisme patofisiologi bagaimana suplementasi besi dapat mempengaruhi regulasi kehamilan dan pertumbuhan janin.<sup>8,17,18</sup> Kandungan besi rata-rata dalam tubuh seorang perempuan adalah sekitar 35 mg/kg berat badan. Sebagian besar (60-70%) besi tubuh total tergabung dalam struktur Hb dari prekursor eritroid yang sedang berkembang dan eritrosit matur. Sekitar 10% lainnya terdapat dalam mioglobin otot dan berbagai enzim jaringan serta sitokrom. Pada individu normal, sisa besi (20-30%) tersimpan sebagai

cadangan dalam bentuk ferritin dan hemosiderin dalam hepatosit dan sistem makrofag dari hepar, lien, dan sumsum tulang.<sup>19</sup>

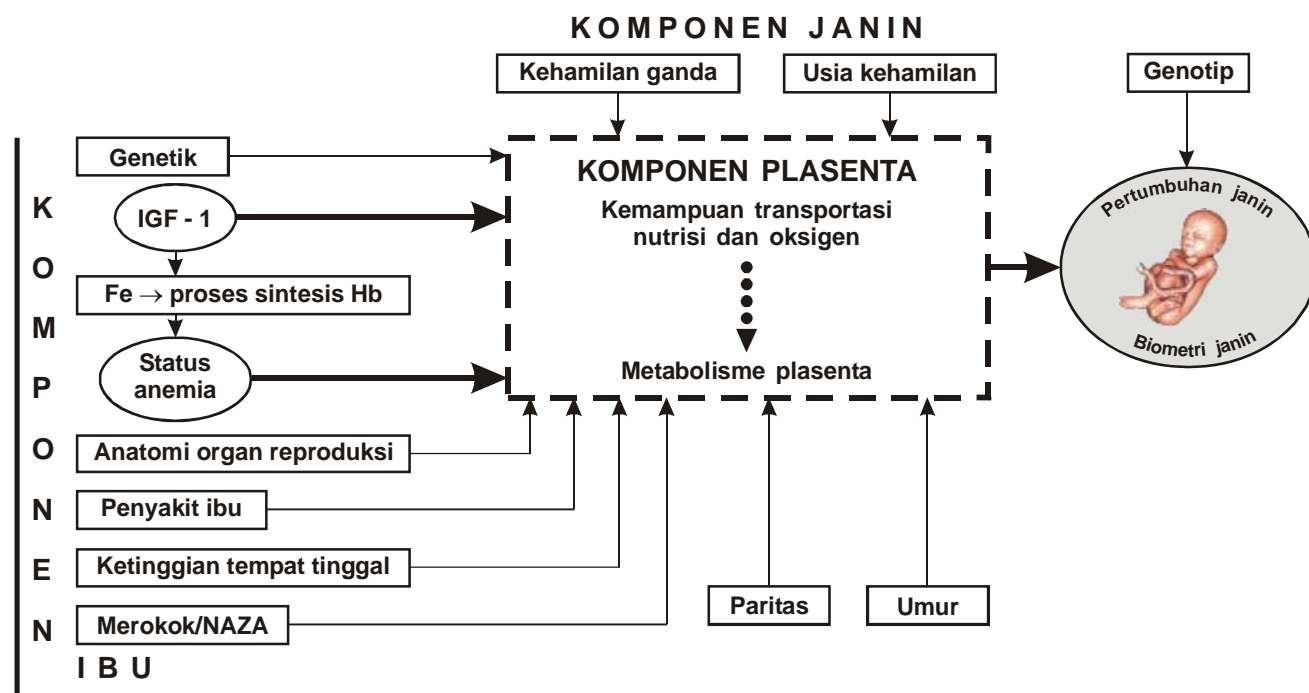
Konsentrasi ferritin serum dianggap merupakan indikator yang handal dari cadangan besi tubuh total; kadar ferritin yang rendah menunjukkan keadaan defisiensi.<sup>20</sup> Jika cadangan besi tubuh telah habis, maka keseimbangan negatif besi yang terus menerus menyebabkan penurunan saturasi besi transferrin hingga mencapai kadar di bawah kebutuhan tubuh untuk mempertahankan eritropoiesis. Jika defisiensi besi berkelanjutan, maka akan terjadi gangguan produksi Hb dan terjadilah anemia yang dapat mengurangi ketersediaan oksigen ke jaringan.<sup>19</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara asupan mikronutrien dengan ukuran bayi dan plasenta, tetapi peneliti lain menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ukuran plasenta dan berat lahir bayi dengan asupan mikronutrien.<sup>21</sup>

Determinan pertumbuhan janin adalah genotip janin dan lingkungan in utero. Walaupun beberapa gen telah diketahui mempengaruhi pertumbuhan janin - yang diturunkan secara maternal atau paternal, tetapi *insulin-like growth factor 1* (IGF-1) dan IGF-2 adalah dua protein produk gen yang secara khusus meregulasi perkembangan sel-sel trofoblas, yang membentuk plasenta. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa IGF-1 dan IGF-2 adalah regulator penting pertumbuhan janin maupun pla-

sentia. Terdapat cukup bukti yang menunjukkan bahwa insulin serta IGF-1 dan -2 memiliki peran pada regulasi pertumbuhan janin dan pertambahan berat badan. Kadar serum IGF-1 ibu meningkat secara progresif sepanjang kehamilan dan diduga memicu pertumbuhan plasenta yang kemudian memicu pertumbuhan janin. Pada penelitian yang dilakukan oleh Boyne dan kawan-kawan<sup>22</sup>, disimpulkan bahwa kadar IGF-1 serum ibu, khususnya pada trimester ketiga kehamilan, secara positif mempengaruhi berat badan lahir bayi.<sup>22-24</sup> Masih sedikit yang diketahui tentang mekanisme patofisiologi suplementasi besi dalam mempengaruhi regulasi kehamilan dan pertumbuhan janin.<sup>17</sup>

IGF-1 mempengaruhi proses eritropoiesis melalui metabolisme besi. Dalam keadaan normal, besi diinsersi secara cepat ke dalam protoporfirin oleh ferrokelat, dan pembentukan protoporfirin merupakan tahap akhir sintesis hem. Telah dibuktikan bahwa IGF-1 secara langsung merangsang proliferasi sel progenitor eritroid primitif yang akan membentuk koloni eritroid walaupun dalam keadaan tidak terdapat eritropoetin. Tetapi gabungan antara faktor eritropoetin dan IGF-1 menyebabkan pertumbuhan pembentukan koloni eritroid yang lebih besar dibandingkan dengan satu faktor saja. Progenitor eritroid matur membutuhkan banyak besi untuk memicu kecepatan sintesis Hb.<sup>25,26</sup> Pada saat ini, belum diketahui secara pasti peran IGF-2 dalam proses hematopoiesis.<sup>25</sup>



Gambar 1. Komponen yang terlibat dalam proses pertumbuhan janin

Apakah kadar IGF-1 serum ibu pada kehamilan trimester ketiga dengan anemia defisiensi besi berhubungan dengan biometri janin? Telah banyak dilakukan penelitian mengenai hubungan antara status besi maternal dan hasil luaran kehamilan serta penelitian tentang IGF-1 sebagai regulator utama pertumbuhan janin, tetapi belum pernah dilakukan penelitian mengenai pertumbuhan janin yang dihubungkan dengan kadar IGF-1 dan status besi ibu.

## BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini adalah penelitian potong lintang (*cross sectional study*). Semua ibu hamil dengan usia kehamilan 28 - 38 minggu dengan kehamilan tunggal, janin hidup, dan hari pertama haid terakhir diketahui dengan pasti, akan dibagi menjadi 2 kelompok: kehamilan dengan anemia defisiensi besi sebagai kelompok kasus dan kehamilan normal sebagai kelompok kontrol. Keadaan-keadaan yang mempengaruhi pertumbuhan janin (preeklampsia, DM, kelainan kongenital janin) tidak diikutsertakan dalam penelitian ini. Teknik pengambilan sampel berdasarkan urutan datang pasien. Lokasi penelitian di poliklinik Obstetri dan Ginekologi RS Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RSIA St. Fatimah Makassar yang dilakukan selama periode Maret 2008 sampai dengan Mei 2008. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Kehamilan dengan anemia defisiensi besi ditetapkan jika kadar Hb < 11 gram% dan kadar ferritin < 15 µg/liter. Kehamilan normal: kehamilan tanpa anemia defisiensi besi maupun penyakit-penyakit ibu yang menyebabkan anemia. Biometri janin adalah metode untuk mengukur beberapa bagian anatomi janin dengan ultrasonografi; yang diamati dalam penelitian ini adalah: diameter biparietal = *biparietal diameter* = BPD, sirkumferensia abdominal = *abdominal circumference* = AC, panjang femur = *femur length* = FL. Kecil berdasarkan usia kehamilan: bila ukuran biometri < -2 SD dari umur kehamilan yang seharusnya menurut kurva Hadlock. Kadar IGF-1 dinyatakan dalam satuan ng/ml.

Untuk pemeriksaan keseluruhan diambil darah sebanyak 10 cc dari vena mediana kubiti dengan menggunakan vacutainer. Tiga cc darah disimpan dalam tabung EDTA untuk pemeriksaan kadar Hb yang diukur dengan menggunakan alat Sysmex XT-1800i dan dilakukan di Laboratorium Prodia Makassar. Sebanyak 3 cc darah untuk pemeriksaan kadar ferritin yang diukur dengan metode *immunochemiluminescence* dengan menggunakan alat Im-

mulite 2000 dan dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta. Sebanyak 4 cc darah sisanya disimpan dalam tabung lain kemudian disentrifus 1000 kali selama 15 menit untuk memisahkan serum darah dari supernatannya. Serum yang belum diperiksa akan disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu -25°C di Laboratorium Prodia Makassar. Setelah seluruh sampel terkumpul dilakukan pengepakan dengan es kering dan dikirim ke Laboratorium Prodia Jakarta untuk dilakukan pemeriksaan kadar IGF-1 dengan metode *chemiluminescent immuno-metric assay*, menggunakan *Immulite/Immulite 1000° IGF-1 kit* produksi Euro/DPC Ltd. Kemudian dilakukan pemeriksaan biometri janin dengan menggunakan alat ultrasonografi tipe Sono-Ace PICO (Medison) dengan frekuensi probe 3.0 MHz - 7.5 MHz.

## HASIL

Diperoleh 70 sampel yang terdiri dari 34 penderita hamil dengan anemia defisiensi besi dan 36 kehamilan normal.

### Karakteristik subjek

Beberapa karakteristik subjek yang diteliti ditampilkan pada Tabel 1 di bawah ini.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Anemia defisiensi besi		P
	Ya (n=34)	Tidak (n=36)	
Umur ibu (tahun); mean (SD)	27,2 (5,6)	28,1 (6,2)	0,536 <sup>a</sup>
Usia kehamilan (minggu); mean (SD)	34,8 (2,6)	34,7 (3,1)	0,887 <sup>a</sup>
Paritas; median	2	2	0,925 <sup>b</sup>

Keterangan: a = hasil uji *independent t test*  
b = hasil uji *Mann Whitney test*

Berdasarkan hasil uji *independent t test* tidak ditemukan perbedaan umur ibu dan usia kehamilan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) dan berdasarkan hasil uji *Mann Whitney test* tidak ditemukan perbedaan paritas yang bermakna ( $p > 0,05$ ), antara ibu hamil dengan anemia defisiensi besi dan normal.

### Hubungan antara kadar IGF-1 dan status anemia defisiensi besi ibu

Berdasarkan hasil uji *Mann Whitney test*, tidak ditemukan perbedaan kadar IGF-1 serum ibu yang bermakna ( $p = 0,638$ ) antara ibu hamil trimester III dengan anemia defisiensi besi dan normal.

### Hubungan antara kadar IGF-1 serum ibu dan biometri janin

Hubungan antara kadar IGF-1 serum ibu dan masing-masing parameter biometri janin ditampilkan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil uji korelasi antara kadar IGF-1 dan parameter biometri janin berdasarkan usia kehamilan.

Biometri janin	IGF-1 (ng/ml)	Korelasi Bivariat
BPD		
• Kecil (n=2)	198,4 (184,8)	r = 0,129 (p = 0,144)
• Tidak (n=68)	268,9 (112,6)	
AC		
• Kecil (n=7)	136,0 ( 86,7)	r = 0,350 (p = 0,001)
• Tidak (n=63)	281,4 (107,4)	
FL		
• Kecil (n=5)	146,5 (103,8)	r = 0,320 (p = 0,003)
• Tidak (n=65)	276,1 (109,9)	

Keterangan:  $r$ =koefisien korelasi,  $p$ =kemaknaan; BPD=Biparital Diameter; AC=Abdominal Circumference; FL=Femur Length

Pada Tabel 2 tampak bahwa berdasarkan hasil uji korelasi bivariat, maka:

- Tidak ditemukan korelasi bermakna antara kadar IGF-1 serum ibu dengan ukuran BPD janin berdasarkan usia kehamilan ( $p = 0,1440$ ).
- Ditemukan korelasi bermakna antara kadar IGF-1 serum ibu dan ukuran AC kecil berdasarkan usia kehamilan ( $p = 0,0010$ ) serta ditemukan hubungan linier positif antara kadar IGF-1 serum ibu dengan AC janin ( $r = 0,350$ ;  $p = 0,001$ ). Janin dengan ukuran AC kecil berdasarkan usia kehamilan lebih banyak ditemukan pada ibu dengan kadar IGF-1 lebih rendah.
- Ditemukan korelasi bermakna antara kadar IGF-1 serum ibu dan ukuran FL kecil berdasarkan usia kehamilan ( $p = 0,013$ ) serta ditemukan hubungan linier positif antara kadar IGF-1 serum ibu dengan FL janin ( $r = 0,320$ ;  $p = 0,003$ ). Janin dengan ukuran FL kecil berdasarkan usia kehamilan lebih banyak ditemukan pada ibu dengan kadar IGF-1 lebih rendah.

### Hubungan antara anemia defisiensi besi ibu hamil trimester III dan biometri janin

Hubungan antara anemia defisiensi besi ibu hamil trimester III dan beberapa parameter biometri janin ditampilkan dalam Tabel 3.

**Tabel 3.** Hubungan anemia defisiensi besi ibu hamil dengan biometri janin.

Biometri janin	Anemia defisiensi besi		Fisher's exact test
	Ya (n=34)	Tidak (n=36)	
AC			
• Kecil	6 (85,7%)	1 (14,3%)	$p = 0,0450$
• Tidak	28 (44,4%)	35 (55,6%)	
BPD			
• Kecil	1 (50,0%)	1 (50,0%)	$p = 0,7390$
• Tidak	33 (48,5%)	35 (51,5%)	
FL			
• Kecil	4 (80,0%)	1 (20,0%)	$p = 0,1610$
• Tidak	30 (46,2%)	35 (53,8%)	

Keterangan: BPD = Biparital Diameter; AC = Abdominal Circumference; FL = Femur Length

Anemia defisiensi besi ibu hamil berhubungan dengan janin yang mempunyai sirkumferensia abdominal berkategori kecil untuk usia kehamilan ( $p = 0,0450$ ), tetapi tidak berhubungan dengan janin yang mempunyai ukuran diameter biparietal dan panjang femur berkategori kecil untuk usia kehamilan (masing-masing  $p = 0,7390$  dan  $p = 0,1610$ ).

## DISKUSI

Karena tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam karakteristik umur ibu, usia kehamilan dan paritas berarti kedua kelompok homogen berdasarkan karakteristik umur ibu, umur kehamilan dan paritas, sehingga karakteristik tersebut tidak ikut mempengaruhi hasil analisis subjek yang diteliti.

Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar IGF-1 antara ibu dengan anemia defisiensi besi dan normal, maka dilakukan uji beda Mann-Whitney. Dari hasil uji antara kadar IGF-1 serum dan status anemia defisiensi besi, diperoleh hasil bahwa tidak ditemukan perbedaan kadar IGF-1 serum ibu yang bermakna ( $p > 0,05$ ) antara ibu hamil trimester III dengan anemia defisiensi besi dan normal. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Choi dan kawan-kawan (2004)<sup>25</sup> yang memperoleh adanya korelasi bermakna antara kadar IGF-1 dan anemia.<sup>25</sup>

Perbedaan tersebut terjadi karena adanya perbedaan pengelompokan subjek penelitian. Dalam penelitiannya, Choi dan kawan-kawan memakai batasan kadar Hb  $< 12$  g/dl sebagai anemia karena subjek penelitian adalah perempuan tidak hamil usia 14 sampai 17 tahun. Selain itu, Choi dan

kawan-kawan membandingkan antara kelompok normal dan kelompok deplesi besi dan yang termasuk kelompok deplesi besi adalah: kelompok deplesi besi (stadium 1) yang memiliki kadar Hb > 12 gram/dl, besi serum > 50 µg/dl, dan konsentrasi ferritin serum < 12 µg/l; kelompok eritropoesis defisiensi besi (stadium 2) yang memiliki kadar Hb > 12 gram/dl, besi serum < 50 µg/dl, dan konsentrasi ferritin serum < 12 µg/l; dan kelompok anemia defisiensi besi (stadium 3) yang memiliki kadar Hb < 12 gram/dl, besi serum < 50 µg/dl, dan konsentrasi ferritin serum < 12 µg/l. Dalam penelitian ini, karena keterbatasan waktu dan dana, maka tidak dilakukan pemeriksaan untuk menyingkirkan kemungkinan anemia akibat gabungan antara defisiensi besi dan faktor-faktor lain yang mempengaruhi kadar Hb selain dari Fe, seperti: vitamin B12, asam folat, dan talasemia.

Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan bermakna antara penurunan kadar IGF-1 serum ibu dengan penurunan ukuran sirkumferensia abdomen (AC) janin tetapi tidak dengan ukuran diameter biparietal (BPD). Hasil ini dapat dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Boyne dan kawan-kawan (2003)<sup>22</sup> dan Malamitsi-Puchner dan kawan-kawan (2006)<sup>27</sup> yang mendapatkan adanya hubungan positif antara IGF-1 serum maternal pada kehamilan trimester II dan III dengan sirkumferensia abdomen bayi baru lahir tetapi tidak terdapat hubungan bermakna antara IGF-1 serum maternal dengan sirkumferensia kepala.<sup>22,27</sup> AC merupakan pengukuran tunggal yang paling baik dalam mencerminkan status nutrisi janin. Dari semua parameter pertumbuhan janin, persentil AC memiliki sensitivitas tertinggi dan nilai prediksi negatif terbesar untuk diagnosis USG.<sup>28</sup> Insufisiensi plasenta menyebabkan berkurangnya pemindahan glukosa dan cadangan hepar sehingga sirkumferensia abdomen – yang menggambarkan ukuran hepar – akan berkurang.<sup>23</sup>

Hasil penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan antara penurunan kadar IGF-1 serum ibu dengan penurunan panjang femur (FL) janin. Dibandingkan dengan parameter lain, FL lebih sedikit dipengaruhi oleh gangguan pertumbuhan janin namun sangat dipengaruhi oleh faktor genetik.<sup>29</sup>

Perempuan hamil rentan terhadap anemia karena meningkatnya kebutuhan besi selama kehamilan untuk memenuhi kebutuhan besi ibu, janin, dan plasenta terutama pada trimester ketiga kehamilan. Berdasarkan patogenesis pertumbuhan janin yang melibatkan faktor ibu, janin dan plasenta, maka penelitian ini ingin membuktikan bahwa rendahnya kadar IGF-1 serum ibu mempunyai hubungan dengan keadaan anemia defisiensi besi dan gangguan

pertumbuhan janin. Pengambilan sampel pada umur kehamilan 28 sampai 38 minggu yang memungkinkan pengambilan data klinis, laboratoris dan USG. Rentang usia kehamilan tersebut ditetapkan dengan pertimbangan agar tidak terpengaruh oleh peristiwa insufisiensi fisiologik uteroplasenta yang terjadi setelah usia kehamilan 38 minggu dan dapat mempengaruhi pola pertumbuhan janin.

Anemia defisiensi besi ibu hamil trimester III berhubungan dengan janin yang mempunyai sirkumferensia abdominal berkategori kecil untuk usia kehamilan ( $p < 0,05$ ) tetapi tidak berhubungan dengan janin yang mempunyai ukuran panjang femur dan diameter biparietal berkategori kecil untuk usia kehamilan ( $p > 0,05$ ). Dalam suatu penelitian yang dilakukan oleh Brabin dan kawan-kawan (1990) di Papua Nugini (dikutip dari: Rasmussen)<sup>30</sup> kecenderungan bayi lahir dengan berat badan rendah adalah 6 kali pada primipara dengan anemia defisiensi besi dan ibu dengan anemia berat (Hb < 7 g%) merupakan penyebab untuk 10% kejadian bayi dengan berat lahir rendah.<sup>30</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah tipe penelitian potong lintang yang termasuk jenis rancangan yang lemah namun merupakan pendekatan optimal yang bisa dilakukan untuk penelitian ini. Penelitian tipe potong lintang tidak menggambarkan keadaan yang sesungguhnya karena pengamatan hubungan antara variabel dilakukan sewaktu. Bias yang mungkin timbul dalam penelitian ini disebabkan adanya kemungkinan terdapat faktor lain yang menyebabkan terjadinya anemia dan terjadi bersamaan dengan defisiensi besi, seperti defisiensi asam folat ataupun defisiensi vitamin B12.

## KESIMPULAN

Dalam kehamilan trimester III:

- 1) Kadar IGF-1 serum ibu tidak berbeda bermakna antara ibu dengan anemia defisiensi besi dan ibu normal.
- 2) Terdapat korelasi positif antara kadar IGF-1 serum ibu dengan ukuran sirkumferensia abdomen (AC) janin dan panjang femur (FL) janin.
- 3) Terdapat korelasi positif antara anemia defisiensi besi dengan ukuran sirkumferensia abdomen (AC) janin.

## SARAN

Diperlukan pemeriksaan tambahan untuk menyingkirkan kemungkinan anemia yang disebabkan oleh faktor lain yang terjadi bersamaan dengan faktor

defisiensi besi, defisiensi vitamin B12 atau defisiensi folat. Penelitian lanjutan masih diperlukan untuk melihat hubungan antara kadar IGF-1 serum dan FL janin dengan mempertimbangkan faktor genetika konstitusi tubuh manusia Indonesia.

## RUJUKAN

- Gross TL, Wolfe HM. Normal fetal growth. In: Elkayam U, editor. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. 2<sup>nd</sup> ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1992: 188-98
- Symmonds EM, Symmonds IM. Placental and fetal growth and development. In: Essential obstetrics and gynaecology. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 1998
- Weiner CP, Baschat AA. Fetal growth restriction: evaluation and management. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High risk pregnancy: management options. London: WB Saunders; 2001: 291-307
- Bahlman F. Fetal biometry in the second and third trimesters. In: Merz E, editor. Ultrasound in obstetrics and gynecology. 2<sup>nd</sup> ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005: 139-67
- Gogate S. Intra-uterine growth restriction - obstetrician's perspective. IntJ DiabDevCountries. 2001; 21: 51-5
- Huch R, Breymann C. Anaemia in pregnancy and the puerperium. 1<sup>st</sup> ed. Bremen: International Medical Publishers; 2005
- Letsky EA. Blood volume, haematinics, anaemia. In: de-Swiet M, editor. Medical disorders in obstetric practice. 4<sup>th</sup> ed. Massachussets: Blackwell Publishing; 2002: 29-60
- Cunningham FG, MacDonald PC, Ganf NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV ea. Hematological disorders. In: Williams obstetrics. 22<sup>nd</sup> ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc; 2005: 1143-64
- Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, Waspodo D. Anemia dalam kehamilan. In: Saifuddin AB, Adriaansz G, Wiknjosastro GH, DW, editors. Buku Acuan Nasional Pelayanan Kesehatan Maternal dan Neonatal. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2002: 281-4
- Chang SC, O'Brien KO, Nathanson MS, Mancini J, Witter FR. Hemoglobin concentrations influence birth outcomes in pregnant African-American adolescents. J Nutr. 2003; 133: 2348-55
- Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T. Penyakit darah. In: Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, editors. Ilmu kebidanan. 3<sup>rd</sup> ed. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2005: 448-87
- Zavaleta N, Caulfield LE, Garcia T. Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc. Am J Clin Nutr. 2000; 71: 956-61
- Letsky EA. Anemia. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High risk pregnancy: management options. London: WB Saunders; 2001: 729-47
- Nelson-Piercy, Williamson C. Medical disorders in pregnancy. In: Chamberlain G, Steer PJ, editors. Turnbull's obstetrics. 3<sup>rd</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 2001: 275-95
- Allen LH. Biological mechanism that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. The Journal of Nutrition. 2001: 581-9
- Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anemic women: pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. Human Reproduction. 2000; 15(8): 1843-8
- Cogswell ME, Parvanta I, Yip R, Brittenham GM. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight, a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2003; 78: 773-81
- Kilpatrick SJ, Laros RK. Maternal hematologic disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. Maternal-fetal medicine. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 975-1003
- Atanassova BD, Tzatchev KN. Iron: the dual element. Turk J Biochem. 2007; 32(3): 135-40
- Hou J, Cliver SP, Tamura T, Johnston KE, Goldenberg R. Maternal serum ferritin and fetal growth. Obstet Gynecol. 2000; 95: 447-52
- Mathews F, Youngman L, Neil A. Maternal circulating nutrient concentrations in pregnancy: implications for birth and placental weights of term infants. Am J Clin Nutr 2004; 79: 103-10
- Boyne MS, Thame M, Bennet FI, Osmond C, Miell JP, Forrester TE. The relationship among circulating insulin-like growth factor (IGF-1), IGF-binding proteins-1 and -2, and birth anthropometry: a prospective study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003; 88(4): 1687-91
- Cunningham FG, MacDonald PC, Ganf NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hankins GDV. Fetal growth disorders. In: Williams obstetrics. 22<sup>nd</sup> ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc; 2005: 893-907
- Regnault TRH, Limesand SW, Hay WH. Factors influencing fetal growth. Neoreviews. 2001; 2(6): 119-25
- Choi JW, Kim SK. Association of serum insulin-like growth factor-1 and erythropoiesis in relation to body iron status. Annals of clinical & laboratory science. 2004; 34(3): 324-8
- Schranzhofer M, Schiffrer M, Cabrera JA, Kopp S, Chiba P, Beug H. Remodelling the regulation of iron metabolism during erythroid differentiation to ensure efficient heme biosynthesis. Blood. 2006; 107: 4159-67
- Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Gourgoutis D, Boutsikou M, Puchner KP, Baka S. Insulin-like growth factor (IGF)-1 and insulin in normal and growth-restricted mother/infant pairs. Mediators of inflammation. 2007: 1-6
- Jeanty P. Fetal biometry. In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R, editors. Sonography in obstetrics and gynecology. 5<sup>th</sup> ed. New Jersey: Prentice-Hall International Inc; 1996: 131-47
- Handono B. Biometri janin. In: Mose JC, Sabarudin U, Effendi J, editors. Semiloka ultrasonografi: Ultrasonografi kedokteran. Bandung; 2002: 24-56
- Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency anemia or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? J Nutr. 2001; 131: 590-603